

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	厅内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/23	A C N	8413-4C		
I A 2 3 L 1/30	Z	8114-4B		
1/307		8114-4B		
C 0 7 C 69/30		8018-4H		
69/52		8018-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 2(全 4 頁)

(21)出願番号 特願平3-64840

(22)出願日 平成3年(1991)3月28日

(71)出願人 000000918
花王株式会社
東京都中央区日本橋茅場町1丁目14 10号

(72)発明者 村田 昌一
栃木県宇都宮市今泉3-1-1 菅又ハイツ504

(72)発明者 鬼沢 季司
栃木県真岡市龜山277

(72)発明者 本多 啓恵
栃木県宇都宮市東宿郷3-9-8 エクセルイン東宿郷205号室

(72)発明者 大辻 一也
栃木県宇都宮市平松本町466-14

(74)代理人 弁理士 有賀 三幸 (外2名)

(54)【発明の名称】 体重増加抑制剤

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 ジグリセリド(例えば、なたね油とグリセリンとの間のエステル交換反応で得られたジグリセリド)を有効成分とする体重増加抑制剤。

【効果】 トリグリセリドに代えて、ジグリセリドを摂取することにより、食欲を低下させることなく体重の増加を抑制することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ジグリセリドを有効成分とする体重增加抑制剤。

【請求項2】 ジグリセリドが、次の一般式(1)

【化1】



〔式中、R¹、R²及びR³のうち2個は炭素数12~22の飽和脂肪酸又は不飽和脂肪酸由来のアシル基を示し、残余は水素原子を示す〕で表わされる化合物である請求項1記載の体重增加抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は体重增加抑制剤に関し、更に詳細には脂質の過剰摂取による肥満を防止し、体重の増加を抑制する薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、食生活の変化に伴ない肥満症が増加しつつある。肥満症は、心機能の低下、血圧の上昇、動脈硬化の発生など種々の疾患の危険因子となる。かかる肥満症の治療の基本は、食餌療法と運動である。しかし、食餌療法は、カロリー計算が繁雑であり、また管理の困難さから必ずしも良好な効果を得難い。一方、運動量の増加は、効果に充分にでないという問題がある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 従って、食餌量を低下させることなく体重の増加を抑制できる肥満防止剤の開発が望まれていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】 そこで、本発明者らは上記課題を解決すべく種々検討した結果、トリグリセリドの代わりにジグリセリドを含有する食餌を摂取すれば食欲を低下させることなく、体重を低下させることができることを見出し、本発明を完成した。

【0005】 すなわち、本発明はジグリセリドを有効成分とする体重增加抑制剤を提供するものである。

【0006】 本発明の体重增加抑制剤に用いられるジグリセリドとしては、例えば次の一般式(1)

【0007】

【化2】



【0008】 〔式中、R¹、R²及びR³のうち2個は炭素数12~22の飽和脂肪酸又は不飽和脂肪酸由来のアシル

(2)

(2)

基を示し、残余は水素原子を示す〕

で表わされるジグリセリドから選ばれる1種又は2種以上が挙げられる。かかる飽和脂肪酸又は不飽和脂肪酸としては、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ジホモニノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸等が挙げられる。より好ましくは、炭素数16~20の不飽和脂肪酸由来のアシル基を有するジグリセリドである。

【0009】 かかるジグリセリドの製造法は、特に制限

10 されないが、例えば油脂とグリセリンの混合物をアルカリ金属及び/又はアルカリ土類金属の水酸化物の存在下でエステル交換反応させるか、あるいは脂肪酸又は脂肪酸エステルとグリセリンとの混合物にリバーゼを作用させてエステル化反応を行なうことにより製造される。エステル交換反応の具体例を挙げれば、リノール酸高含有トリグリセリド100部とリノレン酸高含有トリグリセリド100部との混合物に精製グリセリン30~100部(好ましくは約50部)を配合し、触媒としてCa(OH)₂を0.2部添加し、窒素気流減圧下で230°C、30分間攪拌を続けて20 ランダムエステル交換反応を行う。冷却後脱グリセリンし、薄膜式分子蒸留にてモノグリセリドを除去する。蒸留残渣として濃度85%のジグリセリドを得る。本製造で用いるリノール酸高含有トリグリセリドとしてサフラワー油、大豆油、トウモロコシ油等が挙げられるが、にサフラワー油が好ましい。またリノレン酸高含有トリグリセリドとしてアマニ油、シソ油、トウハゼ精油、エノ油等が挙げられるが、特にアマニ油が好ましい。

【0010】 また、リバーゼによるエステル化反応の具体例を挙げれば、グリセリン1モルに対し脂肪酸又は脂肪酸エステル1.5モル以上を添加した混合物に、リバーゼを脂肪酸又は脂肪酸エステル1gに対し200~1000μl添加し、40°Cで21時間攪拌を続けてエステル化反応を行なう。反応終了物よりリバーゼをろ別後、未反応脂肪酸又は脂肪酸エステル及びモノグリセリドを分子蒸留にて除去することにより、ジグリセリドを得る。使用する脂肪酸は、目的とするジグリセリドに応じて選択すればよい。また、脂肪酸エステルとしては、炭素数1~3の低級アルコール類とのエステルが好ましい。ここで炭素数1~3の低級アルコールとしては、例えばメタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパンノールなどが挙げられる。これらの脂肪酸又は脂肪酸エステルは単独又は2種以上を混合して用いることができる。また、リバーゼとしては、固定化又は菌体内1、3一位選択性のリバーゼが挙げられる。固定化1、3一位選択性のリバーゼは1、3一位選択性のリバーゼを公知の方法で固定化することにより得られる。固定化のための公知の方法は、例えば「固定化酵素」千畠一郎編集、講談社刊、9~85頁及び「固定化生体触媒」千畠一郎編、講談社刊、12~101頁に記載されているが、イオン交換樹脂により固定50 する方法が好ましいものとして例示される。固定化に用

いられる1, 3-位選択的リバーゼとしては、リゾpus (Rhizopus) 属、アスペルギルス (Aspergillus) 属、ムコール (Mucor) 属等の微生物由来のリバーゼ、酵母リバーゼ等がある。例えばリゾpus・デレマー (Rhizopus delemar)、リゾpus・ジャボニカス (Rhizopus japonicus)、リゾpus・ニベウス (Rhizopus niveus)、アスペルギルス・ニガー (Aspergillus niger)、ムコール・ジャバニカス (Mucor javanicus)、ムコール・ミハイ (Mucor miehei) などを起源とするリバーゼを使用することができる。市販の固定化1, 3-位選択的リバーゼとしては、ノボ・インダストリーA. S. 社製の商品名「Lipozyme3A」がある。菌体内1, 3-位選択的リバーゼは、微生物菌体に1, 3-位選択的リバーゼが吸着又は結合したもので、市販品としては、大阪細菌研究所製の商品名「オリバーゼ」がある。これらのうち、イオン交換樹脂で固定化したリバーゼを用いるのが特に好ましい。得られたジグリセリド粗生成物中のジグリセリド含量は、蒸留法又はケイ酸カラムクロマトグラフ法等により増加させることができる。

【0011】これらのジグリセリドのラットにおける経口急性毒性は10g/kg体重以上であり、安全性の高いものである。

【0012】本発明の体重増加抑制剤は、経口、非経口の何れの方法によっても投与することができ、経口投与用の剤型としては、例えば飼料、カプセル剤、散剤、顆粒剤及びシロップ剤等が挙げられ、非経口投与用の剤型としては注射剤、経腸用製剤等が挙げられる。これらの調製には通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。

【0013】賦形剤としてはブドウ糖、乳糖などが、崩壊剤としてはデンプン、アルギン酸ナトリウムなどが、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、硫酸バラフィン、タルクなどが、結合剤としてはジメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなどが用いられる。投与量は通常成人においてジグリセリドとして1日1g~70gであるが、年齢、症状等により増減することができる。なお、好ましい投与形態は通常の食事への添加であり、食事成分中の脂質の50重量%以上をジグリセリドに置き換えるのが好ましい。

* 塗剤としてはデンプン、アルギン酸ナトリウムなどが、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、硫酸バラフィン、タルクなどが、結合剤としてはジメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなどが用いられる。投与量は通常成人においてジグリセリドとして1日1g~70gであるが、年齢、症状等により増減することができる。なお、好ましい投与形態は通常の食事への添加であり、食事成分中の脂質の50重量%以上をジグリセリドに置き換えるのが好ましい。

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

なたね油 (ヨウ素価 168) 375gにグリセリン125gを配合し、全系に対して0.1重量%の水酸化カルシウムを添加して、空素雰囲気下、230°Cで30分間攪拌を続けてランダムエステル交換反応を行なった。冷却後、反応物を分液ロートに移し分層後、下層を除去した。更に10%エン酸水溶液 500ml加えて攪拌し、放置分離後、上層部を脱水ろ過し、粗なたね油脂肪酸組成ジグリセリドを得た。更に粗なたね油脂肪酸組成ジグリセリドを190°C、0.01mmHgの条件下で薄膜式分子蒸留器に通して、本発明に適するジグリセリドを含有する反応生成物を165gを得た。得られた反応生成物の脂肪酸組成及び含有分子種を表1及び表2にそれぞれ示す。なお、これらの表中にはトリグリセリドとしてなたね油についての分析結果も併せて示す。

ジグリセリドの脂肪酸組成 (%)

	C 16: 0	C 18: 0	C 18: 1	C 18: 2	C 18: 3
なたね油	9	2	58	21	12
反応生成物	8	9	49	28	10

なたね油及び反応生成物の含有分子種 (%)

	なたね油	反応生成物
モノグリセリド 2-18 1-18	0 0	t 2
ジグリセリド 1, 2-18, 18 1, 3-18, 18 1, 2-18, 18 1, 3-18, 18	t 0 t	58 20 48
トリグリセリド 18, 18, 18 18, 18, 18 18, 18, 18 20, 18, 18	t 11 78 7	t 4 11 t

t : trace

(4)

5

6

【0018】実施例1

(実験方法) 表3の組成の食餌を雄性ddYマウスに100日間投与し、体重変動を追跡した。

【0019】

【表3】

金額組成 (g/100g diet)

	5% ジグリセリド食	10% ジグリセリド食	トリグリセリド食
カゼイン	20	20	20
油脂	5	-	10
トリグリセリド (なたね油)	5	10	-
ジグリセリド (参考例1)	5	4	4
ミネラル混合	4	4	4
ビタミン混合	1	1	1
セルロース	4	4	4
塩化コリン	0.15	0.15	0.15
スターチ	60.85	60.85	60.85

【0020】(実験結果) 得られた結果を表4に示す。 ※【表4】

【0021】

ジグリセリドのマウス体重への影響

	最終体重 (g)	飼料摂食量 (g/100日/1匹)	飼料効率
トリグリセリド食	46.1	510	3.76
5%ジグリセリド食	44.5	553	3.17
10%ジグリセリド食	43.0	567	2.82

飼料効率= 増体重/飼料摂食量

【0022】表4より、ジグリセリド食群は、トリグリセリド食群に比べ、飼料は多く摂取しているにもかかわらず、体重は低下しており、ジグリセリドに体重増加抑制★

★制作用があることが明らかとなった。

【0023】実施例2

軟カプセル剤皮組成

ゼラチン	70.0%
グリセリン	22.9%
バラオキシ安息香酸メチル	0.15%
バラオキシ安息香酸プロピル	0.15%
水	適量
計	100 %

上記成分から成る軟カプセル剤皮の中に参考例1の製造物 500mg (ジグリセリドとして 395mg 含有) を常法により充填し、軟カプセル剤を製造した。

【0024】

【発明の効果】本発明によれば、ジグリセリドを投与することにより、食欲を低下させることなく、体重の増加を抑制することができる。